

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-271072

(43)Date of publication of application : 19.10.1993

(51)Int.Cl.

A61K 31/355
A61K 9/14
A61K 9/16
A61K 31/51
// A61K 47/38

(21)Application number : 05-011802

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 27.01.1993

(72)Inventor : ITO SHUNICHI
KURIHARA MASAHIKO
UENISHI NAOYUKI
HISAKA YUJIRO
KASHIWABARA TOSHIO

(30)Priority

Priority number : 404 1345 Priority date : 28.01.1992 Priority country : JP

(54) STABLE VITAMIN PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject preparation little in change with time, containing tocopherol succinate, vitamin B1 and ascorbic acid with at least one of them coated with a coating agent. CONSTITUTION: The objective vitamin preparation containing, as active ingredients, (A) tocopherol succinate or a salt thereof, (B) a vitamin B1 or salt thereof, and (C) ascorbic acid or salt thereof, with at least one of the components coated with a coating agent (e.g. hydroxypropylmethyl cellulose). The contents of the components A, B and C in the final preparation are 0.1 l-80wt.%, 0.01-85wt.%, and 0.1-95wt.%, respectively. The amounts of the components B and C are 0.001-100 pts.wt. and 0.001-1000 pts.wt. per pt.wt. of the component A, respectively. The amount of the coating agent to be used is 0.1-300wt.% based on the component A, B, or C.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 07.11.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2949454

[Date of registration] 09.07.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

- [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-271072

(43) 公開日 平成5年(1993)10月19日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/355		7252-4 C		
9/14	B	7329-4 C		
	R	7329-4 C		
9/16	R	7329-4 C		
31/51		7252-4 C		

審査請求 未請求 請求項の数 8 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-11802	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成5年(1993)1月27日	(72) 発明者	伊藤 俊一 大阪府吹田市山田東4丁目41番5-1006号
(31) 優先権主張番号	特願平4-13459	(72) 発明者	栗原 正日呼 大阪府池田市五月丘5丁目1番3号
(32) 優先日	平4(1992)1月28日	(72) 発明者	上西 直幸 大阪府大阪市城東区今福東3丁目12番2-204号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	日坂 雄二郎 兵庫県川西市大和東2丁目13番の9
		(74) 代理人	弁理士 岩田 弘 (外5名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定なビタミン製剤

(57) 【要約】

【目的】 トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とビタミンB₁類またはその塩あるいはアスコルビン酸またはその塩とを含有し、それらが長期間安定なビタミン剤を提供する。

【構成】 トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とビタミンB₁類またはその塩あるいはアスコルビン酸またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された安定なビタミン製剤。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とビタミンB₁類またはその塩あるいはアスコルビン酸またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された安定なビタミン製剤。

【請求項2】トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とビタミンB₁類またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された請求項1記載のビタミン製剤。

【請求項3】トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩と活性型ビタミンB₁誘導体またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された請求項2記載のビタミン製剤。

【請求項4】トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とアスコルビン酸またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された請求項1記載のビタミン製剤。

【請求項5】トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とビタミンB₁類またはその塩とアスコルビン酸またはその塩とを含み、それらのうち少なくとも2つが被覆剤で被覆された請求項1記載のビタミン製剤。

【請求項6】トコフェロールのコハク酸エステルの塩がアルカリ土類金属塩である請求項1または3記載のビタミン製剤。

【請求項7】活性型ビタミンB₁誘導体の塩が塩酸、硝酸またはリン酸塩である請求項3記載のビタミン製剤。

【請求項8】活性型ビタミンB₁誘導体がS-S結合を有するビタミンB₁誘導体である請求項3記載のビタミン製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、食品または医薬品等の分野において用いられる、トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とビタミンB₁類またはその塩あるいはアスコルビン酸またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された安定なビタミン製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】一般に、食品または医薬品等の製造において、2種以上のビタミンを配合することがよくあるが、ビタミンは一般に安定な成分と考えられ、これまでそれらの配合において例えば安定性で問題となることはなかった。例えば、「医薬品研究〔IYAKUHIKENKYOU〕16(3)、506～514(1985)」には、 α -トコフェロール、酢酸 α -トコフェロールおよびコハク酸 α -トコフェロール等のビタミンE類またはそのエステルが40℃で5カ月間安定であるとの報告がある。一方、塩酸チアミン、硝酸チアミン、塩酸フルスルチアミンやフルスルチアミン等のビタミンB₁類またはその塩やアスコルビン酸またはその塩が不安定であるとの報告も見

当たらない。さらに、「医薬品製造指針（'91、薬業時報社、579～596頁）」には種々のビタミン主薬製剤に関する記述があり、その中でビタミンE主薬製剤にビタミンB₁が配合可能であることおよびビタミンB₁主薬製剤にビタミンEが配合可能であること、ビタミンEC主薬製剤にビタミンEとアスコルビン酸類を必須成分として配合することが記載されているが、配合された製剤の安定性等の問題点に関しては全く記載されていない。すなわち、ビタミンE類とビタミンB₁類またはアスコルビン酸類の配合に何らの問題点ないし不都合な点も見いだされていなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】この様な状況下、本発明者らはビタミンE類の一種であるトコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩（以下“コハク酸トコフェロール”と略称する）とビタミンB₁類またはその塩（以下“ビタミンB₁”と略称する）あるいはアスコルビン酸またはその塩（以下“ビタミンC”と略称する）とを配合したビタミン製剤を製造してみたところ、保存時のビタミン類の安定性が悪く製剤として満足できるものではないという、従来の常識に反する驚くべき新知見を得た。従って、コハク酸トコフェロールとビタミンB₁または（および）ビタミンCとを含み、しかも簡便で商品化に必要な効果と安定性を有するビタミン製剤の開発が求められていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、コハク酸トコフェロールとビタミンB₁またはビタミンCとを含むビタミン製剤の製造について種々の検討および研究を行った結果、両化合物のうちの少なくとも一方を、コハク酸トコフェロールとビタミンB₁とビタミンCとを含む場合はそれらの少なくとも2つを被覆剤で被覆すると、予想外にも長期間ビタミン類が安定に保持され、かつ投与後速やかに崩壊し、ビタミン類の吸収とその効果の発現が速く、商品として望ましい特性を有する新規ビタミン製剤が得られることを見出し、これらに基づいて本発明を完成させた。すなわち、本発明は

（1）トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とビタミンB₁類またはその塩あるいはアスコルビン酸またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された安定なビタミン製剤、（2）トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とビタミンB₁類またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された前記（1）記載のビタミン製剤、（3）トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩と活性型ビタミンB₁誘導体またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された前記（2）記載のビタミン製剤、（4）トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とアスコルビン酸またはその塩とを含み、その少なくとも一方が被覆剤で被覆された前記（1）記載のビタ

3

ミン製剤、(5) トコフェロールのコハク酸エステルまたはその塩とビタミンB₁類またはその塩とアスコルビン酸またはその塩とを含み、それらのうち少なくとも2つが被覆剤で被覆された前記(1)記載のビタミン製剤、(6) トコフェロールのコハク酸エステルの塩がアルカリ土類金属塩である前記(1)または(3)記載のビタミン製剤、(7) 活性型ビタミンB₁誘導体の塩が塩酸、硝酸またはリン酸塩である前記(3)記載のビタミン製剤、(8) 活性型ビタミンB₁誘導体がS-S結合を有するビタミンB₁誘導体である前記(3)記載のビタミン製剤、に関する。

【0005】本発明で使用するトコフェロールのコハク酸エステルのトコフェロールとしては、例えば α -トコフェロール等が用いられる。この様なトコフェロールのコハク酸エステルの塩としては、例えばカルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属との塩が用いられる。コハク酸トコフェロールの具体例としては、例えばコハク酸トコフェロールカルシウム(例えば日本薬局方収載品等、以下"VECaSu"と略称する)、コハク酸d- α -トコフェロールカルシウム(以下"VECaSud"と略称する)、コハク酸dl- α -トコフェロールまたはコハク酸d- α -トコフェロール等が、好ましくはVECaSuなどが用いられる。この様なコハク酸トコフェロールは、例えば米国特許番号2407726、特公昭41-1618、特公昭42-17822、特公昭43-29005、特公昭49-32055、特公昭60-4185等に記載されている公知の技術で製造することができる。また、特開昭61-60619に記載されている様なコハク酸トコフェロールの分散性粉末を本発明の原料として用いることも可能である。本発明で使用するビタミンB₁類またはその塩としては、塩酸チアミン、硝酸チアミン等のチアミンの無機酸塩もしくは活性型ビタミンB₁誘導体またはその塩等が用いられる。

【0006】活性型ビタミンB₁誘導体としては、例えばプロスルチアミン、フルスルチアミン、シコチアミン、オクトチアミン、チアミンジスルフィド、ビスベンチアミン、ビスブチチアミン、ビスイブチアミン、ベンフォチアミン、コカルボキシラーゼ等が用いられる。この様な活性型ビタミンB₁誘導体の塩としては、例えば塩酸、リン酸等の無機酸との塩等が用いられる。活性型B₁の具体例としては、例えば塩酸フルスルチアミン(例えば日本薬局方外成分規格収載品等、以下"TTFD-HCl"と略称する)、塩酸シコチアミン、リン酸チアミンジスルフィド、チアミンジセチル硫酸エステル塩、塩酸ジセチアミン、等が、好ましくは例えばS-S(ジスルフィド)結合を有する例えばプロスルチアミン、フルスルチアミン、塩酸フルスルチアミン、オクトチアミン、チアミンジスルフィド、リン酸チアミンジスルフィド、ビスベンチアミン、ビスブチチアミン、ビ

4

スイプチアミン等が用いられる。さらに、アスコルビン酸またはその塩としては、例えばアスコルビン酸、アスコルビン酸カルシウム、アスコルビン酸ナトリウム等のアスコルビン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩等が用いられる。

【0007】本発明のビタミン製剤において、コハク酸トコフェロールに対するビタミンB₁の配合割合は、コハク酸トコフェロール1重量部に対して約0.001~100重量部、好ましくは0.003~50重量部である。また、ビタミンCの配合割合は、コハク酸トコフェロール1重量部に対して約0.001~1000重量部、好ましくは0.01~500重量部である。本発明のビタミン製剤に含有させるコハク酸トコフェロールの割合は0.1~80重量%、好ましくは0.4~50重量%である。また、ビタミン製剤中のビタミンB₁の含有割合は、0.01~85重量%、好ましくは0.04~50重量%である。また、ビタミン製剤中のビタミンCの含有割合は、0.1~95重量%、好ましくは1~75重量%である。本発明のビタミン製剤において、例えば一製剤中に含有されるコハク酸トコフェロールの量は、1~300mgの範囲であり、好ましくは例えば2~100mgの範囲である。また、ビタミンB₁の量は、0.1~150mgの範囲であり、好ましくは例えば1~100mg、より好ましくは例えば1~50mgの範囲である。ビタミンCの一製剤中の含有量は、1~3000mgの範囲であり、好ましくは例えば10~2000mgの範囲である。

【0008】被覆剤としては、コハク酸トコフェロールとビタミンB₁または(および)ビタミンCとを含むビタミン製剤を安定化できるものが用いられ、この様な被覆剤としては例えば、ヒドロキシプロピルセルロース(以下"HPC"と略称する)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(以下"TC5"と略称する)またはメチルセルロース等の水溶性セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートのような酸性領域でのみ可溶な被覆剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートまたはアクリル系コーポリマー等の腸溶性基剤、エチルセルロースのような水不溶性の基剤、さらにはゼラチン、セラック、アルギン酸ナトリウム、ワックス類、脂肪酸(例えばステアリン酸またはパルミチン酸等)とその塩(例えばナトリウムまたはバリウム等との塩)、脂肪アルコール(例えばステアリンアルコールまたはセチルアルコール等)、脂肪酸グリセリンエステルとその硬化油等の脂質(例えば硬化綿実油、硬化ヒマシ油または硬化大豆油等)や、ポリグリセリン脂肪酸エステル(例えばステアリン酸ペンタ(テトラ)グリセライド、ステアリン酸モノ(テトラ)グリセライドまたはベヘン酸ヘキサ(テトラ)グリセライド等)、デンプン類(例えばトウモロコシデンプン、パレ

5

イショデンプン、コメデンプン等)を加熱固化した糊液等が用いられる。これらは単独で用いても、2種以上を適宜組み合わせたり、1層または多層の被覆剤として用いてもよい。

【0009】更に、被覆剤に他の成分例えば、被覆助剤(例えば、ポリエチレングリコール、硬化ヒマシ油等)、増量剤(例えば、乳糖、グラニウ糖等の糖類、デンプン類等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リポフラビン等)、矯味剤(例えば、甘味剤、香料等)等を適宜添加してもよい。

【0010】本発明の製剤において、被覆剤の使用量は被覆されるコハク酸トコフェロール、ビタミンB₁またはビタミンCの形状(例えば、粉末状か粒状か)や薬物の溶出性のコントロール等のために異なってくるが、コハク酸トコフェロール、ビタミンB₁またはビタミンCに対して被覆剤の使用量が0.1重量%未満であれば、被覆効果にバラツキを生じたり、素錠を製造するときの打錠圧により被覆剤が破壊されその効果を失う場合があり、300重量%を越える場合、その製造コストが高くなり商品としての価値がなくなるため、被覆剤の使用量は、コハク酸トコフェロール、ビタミンB₁またはビタミンCの0.1~300重量%、好ましくは0.5~50重量%である。

【0011】また、種々の医薬品、医薬部外品、食品等の製造において用いられる成分であって、コハク酸トコフェロール、ビタミンB₁およびビタミンCを除く成分を本発明の製剤の製造時に添加してもよい。この様な成分としては、例えばビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンD、ビタミンB₁₂等のビタミン類、さらにこれらビタミン類を含有する組成物等が用いられる。具体的には、例えば医薬品製造指針('91、薬業時報社、579~596頁)等に記載されている例えば酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、ビタミンA油、肝油、強肝油、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、酢酸d- α -トコフェロール、酢酸d- $1-\alpha$ -トコフェロール、d- α -トコフェロール、d- $1-\alpha$ -トコフェロール、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、リポフラビン、リン酸リポフラビンナトリウム、酪酸リポフラビン、塩酸ピリドキシン(以下"VB6"と略称する)、リン酸ピリドキサル、塩酸ヒドロキシコバラミン、酢酸ヒドロキシコバラミン(以下"VB12OH"と略称する)、シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、ピオチン、アスパラギン酸カリウム・マグネシウム等量混合物、イノシトールヘキサニコチネート、ウルソデスオキシコール酸、L-塩酸システイン、L-システイン、オロチン酸、ガンマーオリザノール(以下"オリザノール"と略称する)、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、乳

6

酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、グルクロノラクトン、グルクロン酸アミド、コンドロイチン硫酸ナトリウム、加工大蒜、ニンジン、ヨクイニン等の他、例えばビタミン含有保健薬等に用いられているカフェイン、無水カフェイン、塩化カルニチン、葉酸等のビタミン、ミネラル群(例えばマグネシウム、カルシウム、鉄、等)、生薬類(例えばロクジョウ末、ニンジンエキス、ゴオウ等)、制酸剤(例えば、ケイ酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム等)等の成分を本発明の製剤は含んでいてもよい。これらの成分は1種または2種以上を、本発明に支障のない範囲で適量あるいは適当な配合割合で適宜添加することが可能である。

【0012】具体的には、例えば本発明のビタミン製剤中に、例えばVB6を0.1~80重量%、好ましくは0.2~50重量%含有させて製剤とすることもできる。同様に本発明のビタミン製剤中に、例えばビタミンB₁₂を0.00001~20重量%、好ましくは0.0001~10重量%、オリザノールを0.1~30重量%、好ましくは0.2~20重量%含有させて製剤とすることもできる。

【0013】また、本発明の製剤を製造する際、本発明の効果を損なわない程度の量で、製剤一般に使われている添加剤、例えば賦形剤(例えば、乳糖、デンプン類、結晶セルロース、タルク、グラニウ糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、アルファー化デンプン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム(以下"ECG"と略称する)、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(以下"LP-HP"と略称する)、部分アルファー化デンプン等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム(以下"ステマ"と略称する)、ステアリン酸カルシウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リポフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味剤、香料等)を製剤中に自由に配合してもよい。

【0014】本発明のビタミン剤の製造は、例えばコハク酸トコフェロールとビタミンB₁またはビタミンCの少なくとも一方を、コハク酸トコフェロールとビタミンB₁とビタミンCとを含む場合はそれらの少なくとも2つを被覆して製剤化すること等で行うことができる。ここにおいて、コハク酸トコフェロール、ビタミンB₁または(および)ビタミンCを被覆するための方法としては、コハク酸トコフェロール、ビタミンB₁または(および)ビタミンCを確実に被覆剤で被覆できる方法ならばどのような方法でもよく、具体的には、例えば転動造粒機、攪拌造粒機、流動造粒機、遠心転動造粒機、遠心転動流動造粒機等の一般的な製剤機器を用いてコハク酸

7

トコフェロール、ビタミンB₁または（および）ビタミンCに被覆剤を添加、混合して被覆を行ってもよい。被覆剤の添加方法としては、被覆剤を適当な溶媒（例えば、蒸留水、エタノール、アセトン-エタノール（重量比1:0.1~0.7）等が用いられる）に溶解または分散し、被覆物に一括で添加する方法や、被覆物に噴霧するスプレー方式等が用いられる。また、コハク酸トコフェロール、ビタミンB₁または（および）ビタミンCと所望により他の成分または（および）添加剤とともに被覆剤を添加し、製剤機器を用いて上記と同様な適当な溶媒を添加、混合することによって、被覆剤を湿潤または溶解させてコハク酸トコフェロール、ビタミンB₁または（および）ビタミンCを被覆してもよい。さらに被覆前にコハク酸トコフェロール、ビタミンB₁または（および）ビタミンCを核としておいてもよい。さらに被覆剤の添加方法としては、機械的な衝撃によるオーダードミクスチャー等の方法等を用いてもよい。この場合にはボールミルタイプ、ハンマーミルタイプ、転動圧密タイプの機器を用い、乾式で被覆が可能である。

【0015】本発明においては、コハク酸トコフェロール、ビタミンB₁または（および）ビタミンCのみを被覆してもよいが、所望により種々の適当な段階で前記した様な他の成分または（および）添加剤等を加えて被覆してもよく、また被覆後の適当な段階で他の成分または（および）添加剤を所望により加えてもよい。例えば、(1) コハク酸トコフェロールにオリザノール、他の成分および添加剤を加えて乾燥状態または湿潤状態で混合したのち、さらに他の成分を加えて造粒時あるいは造粒後に被覆し、ついで活性型B₁と混合したり、(2) ビタミンB₁をVB6とともに、さらに所望の他の成分または（および）添加剤を加えて乾燥状態または湿潤状態で混合したのち、所望の他の成分とともに造粒時あるいは造粒後に被覆し、ついでコハク酸トコフェロールを混合してビタミン製剤を製造する。また、造粒したコハク酸トコフェロールとビタミンB₁の一方または両方をそれぞれ前記した方法で被覆剤で被覆した後に混合してビタミン製剤を製造してもよい。さらに、コハク酸トコフェロールとVB6とをどちらも被覆せずに混合した場合、安定性が損なわれることもあるためコハク酸トコフェロールとVB6との一方もしくは両方を被覆した後に混合するとさらに安定性の良いビタミン製剤を得ることができる。

【0016】上記の様に被覆した後、所望によって他の成分または（および）添加剤を加えて、常法に従って例えば散剤、顆粒剤、丸剤、錠剤、カプセル剤または固形製剤とする。これらの剤は、白糖または適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。さらに、本発明の製剤を用いて常法により有核錠、積層錠としたり、本発明の製剤を糖衣層の成分中に添加して製剤化してもよい。この様にして得られる本発明の製剤は、そのまま

8

製品として用いることもできるが、またコハク酸トコフェロールとビタミンB₁または（および）ビタミンCを含有する種々の医薬品、医薬部外品、食品等の製造時に適宜適量添加することができる。

【0017】本発明のビタミン製剤は、従来のコハク酸トコフェロールとビタミンB₁または（および）ビタミンC含有のビタミン製剤と同様に、ビタミンEとビタミンB₁または（および）ビタミンCとしての効果を発揮し、ヒトやその他の動物（例えば哺乳類、鳥類、爬虫類等）に対して医薬品、医薬部外品または食品として安全に使用できる。例えばヒトの末梢血行障害（例えば肩または首筋のこり、手足のしびれ、冷え、しもやけ等）、更年期障害（例えば肩または首筋のこり、手足のしびれ、冷え、のぼせ等）、月経不順、神経痛、筋肉痛、関節痛、腰痛、肩こり、便秘、眼精疲労、肉体疲労時、病中や病後の体力低下時、妊娠および授乳時、壊血病、メルレル・パロー病、毛細管出血等の予防、治療、栄養補給にコハク酸トコフェロールを0.1~300mg、好ましくは1~300mgおよびビタミンB₁を0.1~150mg、好ましくは1~100mg、より好ましくは1~50mgおよび（または）ビタミンCを1~3000mg、好ましくは10~2000mgを含む本発明のビタミン製剤を1日に1回ないし3回にわけて経口投与する。

【0018】

【作用】

【実施例】次に実施例、参考例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

VEC a Suの10gに、エチルセルロースを10重量%含有するエタノール溶液（粘度：10cPのグレード）を2g添加し、十分に混和したものを40℃で10時間真空乾燥した。乾燥したものを粗砕後、32メッシュ（500μmの目開き）の篩で篩過を行い被覆末（E1群）を得た。一方、TTFD-HClの11gに、TC5を10重量%含有する水溶液（粘度：5cPのグレード）を1g添加し、以下E1群と同様な方法で被覆末（T1群）を得た。得られたE1群とT1群の各々2gを混合して4gの混合被覆末を得た。

【0019】実施例2

VEC a Suを345g、オリザノールを33g、無水ケイ酸を10g、結晶セルロースを200g、流動造粒機（パウレック社製：FD-3S）に入れ、給気温度70℃で粉末を流動させながら、HPCが22g被覆する量まで5重量%のHPC水溶液を液速が7gの条件でスプレーして被覆した。スプレー終了後、そのまま流動乾燥し600gの被覆粒（E2群）を得た。一方、TTFD-HClを364g、VB6を333g、結晶セルロースを193g、コーンスターチを80g、E2群と同

9

様な方法で、968gの被覆粒(T2群)を得た(なお、HPCは30g被覆)。得られたE2群(350g)とT2群(500g)を、結晶セルロース(155g)、L-HPC(90g)およびステマグ(5g)とともに、タンプル型混合機(昭和化学機械製:TM-15)で1分間(30rpm)混合し、ロータリー打錠機(菊水製作所製:コレクト19K、杵;8.5mmφ)を用いて1錠当たり220mg、厚み4.7mmのレンズ形の素錠を約4800錠得た。

【0020】実施例3

VEC a S uを518g、VB6を500g、オリザノールを50g、結晶セルロース192g、HPCを40g、高速攪拌型造粒機(パウレック社製:パーチカルグラニュレータ、FM-G25)で攪拌しながら、蒸留水を400g一括投入し造粒した。得られた粒を40℃で10時間真空乾燥し、乾燥物を整粒機(昭和化学機械製:パワーミル、P-3S、1.5mmφパンチングスクリーン)で粉碎し被覆粒(E3群)を1260g得た。一方、TTFD-HClを546g、結晶セルロースを125.2g、HPCを21gとり、高速攪拌型造粒機(前述)で攪拌しながら、あらかじめVB12OHを7.8g溶解しておいた蒸留水200gを一括投入し、以下E3群と同様に製造し、被覆粒(T3群)を660g得た。得られたE3群を1040g、T3群を560g、結晶セルロースを269.6g、L-HPCを160gおよびステマグを10.4g、実施例2と同じ製造法(杵;9.0mmφ使用)で1錠当たり250mg、厚み4.8mmのレンズ形の素錠を約7500錠得た。得られた素錠を600gとり、小形糖衣機(菊水製作所製:NO-16-D)を用いて糖衣ドラムの回転数を約40rpm、送風温度約60℃で糖衣液(45%(w/w)グラニウ糖、25.6%(w/w)タルク、1.5%(w/w)アラビアゴムを含有する水溶液)を被覆した。同条件でさらに67%グラニウ糖水溶液を被覆した後、ワックスでつやだしを行い、1錠当たり480mgの糖衣錠を約2400錠得た。

【0021】実施例4

VEC a S uを518g、VB6を500gおよび乳糖を282g、高速攪拌型造粒機(前述)にいれ5分間混合し、混合末(E4群)を得た。一方、TTFD-HClを546g、乳糖を291g、結晶セルロースを100g、コーンスターチを100gおよびECGを120g、高速攪拌型造粒機に入れ、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー(ブルロニックF68)36gを溶解した蒸留水400gを一括投入し練合した。練合物は砂粒機(菊水製作所製:RG-C125、1mmφパンチングスクリーン)で押し出し造粒後、マルメライザー(不二パウダル社製:QJ-230)で球形顆粒とした。球形顆粒は40℃で10時間真空乾燥し、1040gの顆粒(T4群)を得た。T4群

10

を600g、流動造粒機に入れ、給気温度を60℃に保持しながら予め調整しておいた下記の被覆液をスプレーによりコーティングした。被覆終了後、そのまま流動乾燥を行い、680gのT4群被覆顆粒を得た。得られたE4群を26g、T4群被覆顆粒を28g、乳糖を1.5gおよびステマグを0.5g混合後、280mgづつ2号サイズのゼラチンカプセルに充填し、ゼラチンカプセル約200個を得た。

<被覆液>

10 TC5	75g
β-シクロデキストリン	15g
酸化チタン	10g
蒸留水	900g

【0022】実施例5

実施例3で得たE3群の100gを32メッシュで篩過を行い、更に、100メッシュ(145μmの目開き)で微粒を除去し89gの被覆細粒剤(E5群)を得た。一方、TTFD-HClを55g、乳糖を30gおよびアルファー化デンプンを5gとり、蒸留水を約5g用いて練合し、練合物を32メッシュで篩過後40℃10時間真空乾燥した。乾燥物を粗砕し、100メッシュの篩で微粉を除去し88gの細粒剤(T5群)を得た。E5群を65gとT5群を45g混合し、110gの調剤用細粒剤を得た。

【0023】実施例6

VEC a S uを1230g、VB6を1100g、オリザノールを115g、無水ケイ酸を230g、結晶セルロース285g、HPCを140gとり、高速攪拌型造粒機(パウレック社製:パーチカルグラニュレータ、FM-G25)で攪拌しながら、蒸留水を550g一括投入し造粒及びHPCによる被覆を行った。得られた粒を整粒機(昭和化学機械製:パワーミル、P-3S、10mmφパンチングスクリーン)で解砕後、流動乾燥機(パウレック社製:FD-5S)で給気温度60℃で流動乾燥した。乾燥物を整粒機(昭和化学機械製:パワーミル、P-3S、1.5mmφパンチングスクリーン)で粉碎し被覆粒(E6群)を3100g得た。一方、TTFD-HClを2630g、結晶セルロースを524g、HPCを100gとり、高速攪拌型造粒機(前述)で攪拌しながら、あらかじめVB12OHを46g溶解しておいた蒸留水1500gを一括投入し、以後E群被覆粒と同様に製造し、被覆粒(T6群)を3250g得た。得られたE群被覆粒を1410g、T群被覆粒を750g、結晶セルロースを392g、L-HPCを210g及びステマグを13gとり、実施例2と同じ製造法(杵;8.1mmφ使用)で1錠185mg、厚み4.3mmのレンズ形の素錠を約12500錠得た。得られた素錠を10000錠とり、実施例3と同じ製造法で1錠当たり370mgの糖衣錠を約9900錠得た。

【0024】実施例7

11

VEC a S u を 10 g と H P C を 2 g とり乳鉢で十分混合した後、蒸留水を 1 g 添加し練合した。練合物を 40℃で 5 時間真空乾燥し、粗砕後、32メッシュの篩で篩過を行い被覆粒 (E7 群) を得た。被覆粒 (E7 群) を各 1.2 g ごとガラス瓶 4 本に小分けし、コカルボキシラーゼを 1 g、硝酸チアミンジスルフィドを 1 g、オクトチアミンを 1 g、塩酸チアミンを 1 g それぞれ瓶に入れ密栓後混合し、VEC a S u とコカルボキシラーゼ、VEC a S u と硝酸チアミンジスルフィド、VEC a S u とオクトチアミンおよびVEC a S u と塩酸チアミンから成る 4 種の混合末を得た。

【0025】実施例 8

VEC a S u を 1 g とアスコルビン酸の表面をデンプンで被覆した被覆粒 [アスコルビン酸 970 g を流動造粒機 (パウレック社製: F D - 3 S) に入れ、60℃の熱風により流動させながら 30 g のデンプンを 5 重量%の濃度で水に分散、加熱して得た糊液をスプレーして被覆した後、乾燥して得たもの。以後 C - 97 と略称する] を 5.15 g とりガラス瓶にいれ密栓後混合して粉末を得た。

【0026】実施例 9

VEC a S u d を 250 g、リボフラビン を 275 g、VB6 を 570 g、無水カフェインを 1100 g、塩化カルニチン を 1130 g、結晶セルロースを 580 g、H P C を 200 g とり、精製水 360 g とともに実施例 2 に準じて 4050 g の被覆粒 (E8 群) を得た。被覆粒 (E8 群) を 2745 g、理研ドライ A - B 50 P (パルミチン酸レチノール 30 mg / g 含有) を 670 g、C - 97 を 810 g、結晶セルロースを 1365 g、L - H P C を 500 g、無水ケイ酸を 30 g、ステアリン酸マグネシウムを 30 g とり、実施例 3 に準じた 1 錠当たり 205 mg、厚み 4.2 mm のレンズ形の素錠を約 2800 錠得た。

【0027】参考例 1

VEC a S u を 10 g と T T F D - H C l を 11 g 混合後、エチルセルロースを 10 重量%含有するエタノール溶液 (粘度: 10 c p のグレード) を 4 g 添加し、十分に混和したものを 40℃で 10 時間真空乾燥した。乾燥したものを粗砕後、32メッシュ (500 μm の目開き) の篩で篩過を行い粉末 (E T 1 群) を得た。

【0028】参考例 2

VEC a S u を 518 g、T T F D - H C l を 546 g、VB6 を 500 g、オリザノールを 50 g、結晶セルロース 317.2 g、H P C を 61 g、高速攪拌型造

12

粒機 (パウレック社製: パーチカルグラニューレータ、F M - G 25) で攪拌しながら、予め V B 12 O H を 7.8 g 溶解しておいた蒸留水を 500 g 一括投入し造粒を行った。得られた粒を 40℃で 10 時間真空乾燥し、乾燥物を整粒機 (昭和化学機械製: パワーミル、P - 3 S、1.5 mm φパンチングスクリーン) で粉砕し被覆粒 (E T 2 群) を 1960 g 得た。得られた E T 2 群を 1600 g、結晶セルロースを 269.6 g、L - H P C を 160 g およびステマグを 10.4 g とり、実施例 2 と同じ製造法 (杵; 9.0 mm φ使用) で 1 錠当たり 255 mg、厚み 4.8 mm のレンズ形の素錠を約 7500 錠得た。得られた素錠を 600 g とり、小形糖衣機 (菊水製作所製: N O - 16 - D) を用いて実施例 3 と同様に操作し、1 錠当たり 480 mg の糖衣錠を 2400 錠得た。

【0029】参考例 3

実施例 7 に準じて、VEC a S u を 1 g と H P C を 0.2 g、ガラス瓶 4 本にとり、コカルボキシラーゼを 1 g、硝酸チアミンジスルフィドを 1 g、オクトチアミンを 1 g、塩酸チアミンを 1 g それぞれ瓶に入れ密栓後混合後、乳鉢で蒸留水を 0.2 g 添加し練合した。練合物を 40℃で 5 時間真空乾燥し、粗砕後、32メッシュの篩で篩過を行い粉末を得た。

【0030】参考例 4

VEC a S u を 1 g とアスコルビン酸を 5 g とりガラス瓶にいれ密栓後混合して混合末を得た。

【0031】参考例 5

実施例 9 の E8 群にアスコルビン酸を 1180 g 添加し、実施例 9 に準じ練合物を 5200 g 得た。練合物を 3533 g、理研ドライ A - B 50 P (パルミチン酸レチノール 30 mg / g 含有) を 670 g、結晶セルロースを 1387 g、L - H P C を 500 g、無水ケイ酸を 30 g、ステアリン酸マグネシウムを 30 g とり、実施例 3 に準じて 1 錠当たり 205 mg、厚み 4.2 mm のレンズ形の素錠を約 2800 錠得た。

【0032】実験例 1

実施例 1、実施例 3、参考例 1 および参考例 2 で得られた製剤を 60℃の条件で 2 週間保存後、VEC a S u と T T F D - H C l の含量を高速液体クロマトグラフで定量した。保存前の含量に対する残存率を下式で求め、結果を [表 1] に示す。

残存率 (%) = 60℃保存後の含量 × 100 / 保存前の含量

[表 1]

検体	残存率	
	VEC a S u	TTFD-HC l
本発明群 実施例1	100%	101%
実施例3	98%	99%
対照群 参考例1	78%	90%
参考例2	82%	93%

この〔表1〕により本発明のビタミン製剤では、VEC a S uおよびTTFD-HC lの含量低下がほとんどないのに比べ、対照群では含量が著しく低下していることがわかる。このことから本発明の製剤は、VEC a S uおよびTTFD-HC lを極めて安定に保持できるという商品化のための優れた性質を有していることが分る。

【0033】実験例2

実施例7及び参考例3で得られた製剤を食塩の過飽和溶*

*液100gを入れたデシケーター中で25℃で5日間保存した後、60℃の条件でさらに2週間保存し、VEC a S uの含量を実験例1と同様にして定量した。保存前の含量に対する残存率を下式で求めた。結果を〔表2〕に示す。

残存率(%) = 25℃保存後の含量 × 100 / 保存前の含量

〔表2〕

検体	実施例7	参考例3
VEC a S u + コカルボキシラーゼ	97%	85%
VEC a S u + 硝酸チアミンジスルフィド	98%	92%
VEC a S u + オクトチアミン	100%	92%
VEC a S u + 塩酸チアミン	97%	86%

この〔表2〕により本発明のビタミン製剤では、活性型B₁および塩酸チアミンとの配合によるVEC a S uの含量低下がほとんどないのに比べ、参考例では含量が著しく低下していることがわかる。このことから本発明の製剤は、ビタミンB₁類またはその塩とVEC a S uとを極めて安定に保持できるという商品化のための優れた性質を有していることが分る。

【0034】実験例3

実施例8、実施例9、参考例4及び参考例5で得られた製剤を60℃で2週間保存後、VEC a S uおよびVEC a S u dの含量を実験例1と同様にして定量した。保存前の含量に対する残存率を下式で求めた。結果を〔表3〕に示す。

残存率(%) = 60℃保存後の含量 × 100 / 保存前の含量

〔表3〕

本発明群	対照群
実施例8 : 97%	参考例4 : 90%
実施例9 : 95%	参考例5 : 87%

この〔表3〕により本発明のビタミン製剤では、アスコルビン酸との配合によるVEC a S uおよびVEC a S

u dの含量低下がほとんどないのに比べ、対照群では含量が著しく低下していることがわかる。このことから本発明の製剤は、アスコルビン酸とVEC a S uおよびVEC a S u dとを極めて安定に保持できるという商品化のための優れた性質を有していることが分る。

【0035】実験例4

実施例3および参考例2で得た素錠6錠づつを日本薬局方に基づく崩壊試験（ただし、補助盤は省略した）に付し、各製剤の平均の崩壊時間を求めた。結果を〔表4〕に示す。

〔表4〕

本発明	対照
実施例3 : 10分	参考例2 : 23分

この〔表4〕により本発明のビタミン製剤は、対照の製剤に比べ、崩壊速度が著しく速いことがわかる。このことから本発明の製剤は、主薬の吸収が速やかで、効果の発現が速いという商品化のための優れた性質を有していることが分る。

【0036】

【発明の効果】本発明は、コハク酸トコフェロールとビタミンB₁類またはアスコルビン酸の品質上の経時変化

が極めて少ない安定なビタミン製剤を提供する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

// A 6 1 K 47/38

D 7433-4C

(72) 発明者 柏原 俊夫

大阪府吹田市千里山松が丘 3 丁目 5 番 706
号